



**DECREASED IVH AND PVL IN BABIES < 1500 GRAM
TREATED WITH
AGGRESSIVE FLUID RESUSCITATION vs
VASOACTIVE DRUG THERAPY?**

En kvalitetssikringstudie ved Nyfødtavdelingen, Rikshospitalet

Prosjektoppgave i profesjonsstudiet i medisin

**Medisinsk fakultet
ved
Universitetet i Oslo**

Inger Lund-Kordahl
Kull V 03

Veileder: Betty Kalikstad

Oslo, 01.03.08



Abstract

Background

Hypotension in neonates is often associated with septicemia, which is a severe and potentially life threatening condition. Septic chock in neonates requires urgent intervention. The most common drug used for treatment of systemic hypotension in premature and neonates are dopamine and dobutamine. For many years, data on drug therapy have been extrapolated from adults to children. During the late 1990ies in the NICU at Rikshospitalet University Hospital we observed an increasing number of severe cases with IVH and PVL. Premature infants have less collateral and mainly end arteries that might contribute to an increased risk of cerebral hemorrhage on drug treatment with inotropes. We therefore believe that treating septic chock in children with aggressive volume resuscitation is not harmful as previously thought.

Purpose

The aim of the study is to show that a simple maneuver of septic chock of fluid recuscitation can be performed causing a decreased incidence of IVH/PVL in infants.

Material and Methods

Data was collected from the Neonatal program as well as the patient records during the period 1994 – 2003. Data included drug treatment, fluid resuscitation, time of septic shock and time for replacement therapy, hemodynamic parameters, PDA, and MRI. Primary outcome such as IVH/PVL will be assessed for the early period of 1994-99 and 2000-03.

Results

The use of dopamine declined with 6,3 % from early to late period. There was an increase in the numbers of fluiddosages given as bolus dosages during septic chock for the same period. Likewise, there was an increase of about 30% maintenance dose fluid pr day. This may have been the reason for a possible better pre-hydrated status among these children and therefore less need for dopamin. Aggressive fluidrescucitation was not common in our NICU during the study period. There was 39/73 (53,4%) children with IVH/PVL and 13/73 (17,8%) babies died.

Conclusion

We conclude that the patientpopulation 2000-03 who were treated with more numbers of bolus dosages with fluid as well as higher dosages of fluid maintenance. This may have lead to a better startingpoint concerning pre-hydration of the babies before they were given

dopamine and fluidresuscitation. We have not any significant results for a decrease in IVH/PVL in the latest period from 2000-03 as was first implied. This can be explained by the fact that younger and sicker babies underwent treatment and survived during the latest period due to the progress in neonatal intensive care. Many babies were probably given up on before they were able to recieve treatment during the first period, and did not get the chance to be diagnosed with IVH/PVL because they died during the first hours of life. This may have caused the insidens to be sustained during these to periods

FORORD

Det er mange å takke for hjelp og støtte i dette arbeidet som har gått over tre og et halvt år.

Først og fremst vil jeg takke min veileder, universitetslektor Betty Kalikstad for et smittende engasjement, raushet med tid og raske og konstruktive tilbakemeldinger. Hennes positivitet har hjulpet meg fremover i perioder hvor jeg trodde at jeg aldri kunne komme i mål.

Jeg vil også takke førstekonsulent ved Nyfødtseksjonen Turid Haugen for god praktisk hjelp med journalene og for hennes innsats som "detektiv" på leting etter journalene vi ikke kunne finne ved første forsøk.

Prof. J. Carcillo ved University of Pittsburgh, USA for faglige innspill og kritisk blikk på arbeidet. Han skal også takkes for å ha bidratt i forarbeidet til oppgaven.

Nåværende seksjonsleder og overlege Arild Rønnestad ved Nyfødtseksjonen, Rikshospitalet ved å hjelpe til med å plukke ut pasientene som skulle inkluderes i studien.

Takk til familie og venner for utvist tålmodighet når fritid og ferier har blitt viet prosjektarbeidet, og for positiv oppbacking når situasjonen har krevet det.

Forklaring av ord og forkortelser:

ELBW: Barn med fødselsvekt under 1000g (1)

VLBW: Barn med fødselsvekt fra 1001g til 1499 g. (2)

MAP: Mean arterial pressure-gjennomsnittsbloodtrykk regnet ut fra følgende formel,
$$[(2 \times \text{diastolisk trykk}) + \text{systolisk trykk}] / 3$$
 (3)

SIRS-kriterier: ("Systemic Inflammatory response syndrome to septic shock" i henhold til "American college chest phys") (4)

To eller flere av følgende parametre:

- **Heart rate** > 90 beats per minute
- **Body temperature** < 36 or > 38°C
- **Tachypnea** (high respiratory rate) > 20 breaths per minute or, on blood gas,
a $P_a\text{CO}_2$ < 4.3 kPa (32 mm Hg) - **White blood cell count** < 4000 cells/mm³ or > 12000 cells/mm³ (< 4 x 10⁹ or > 12 x 10⁹ cells/L),
or the presence of greater than 10% immature neutrophils

I denne oppgaven er referansegrensene tilpasset det nyfødte barnet.

Sepsis: Systemisk reaksjon på infeksjon med bakterier, virus, sopp, protozoer eller rikettsier (5)

p-PROM: Premature rupture of the membranes. Når fosterhinnene brister før 37 svangerskapsuke, uten at fødselen er gang (2)

Septisk sjokk: Septikemi med hypotensjon. (5)

IVH: Intrakraniell blødning som involverer ventriklene. (6)

PVL: Fokal nekrotisk lesjon i periventrikulære substans og/eller mer diffus skade i hvit substans. (6)

INNLEDNING

Arbeidet med denne oppgaven kom i gang våren 2004. Jeg hadde da hatt introduksjon til pediatri i form av Barnets dag på tredje semester. Det ble der annonsert at det var mulig å gjøre prosjektoppgaven på Barneklubben, Rikshospitalet. Jeg tok umiddelbart kontakt da jeg ble motivert og interessert under forelesningen. I tillegg hadde jeg et ønske om å få et innblikk i kliniske forskningsmetoder. Jeg hadde ingen klar formening om hva jeg ønsket å skrive om, og heldigvis dukket det opp et prosjektarbeid med utspring fra Nyfødt intensiv avdelingen. Det var planlagt en retrospektiv kvalitetsikringsstudie i forhold til behandling av de minste og sykeste premature barna. Jeg ble med en gang interessert i å gjøre dette prosjektarbeidet.

Alle forberedelsene i forbindelse med oppstart av prosjektet var gjort på forhånd, da det var en annen student som hadde startet på prosjektet, men sagt det fra seg etter en stund. Det var mange fordeler med dette, blant annet at alle godkjenninger i forhold til SDIR forelå da jeg startet og grunnarbeidet med utplukking av pasienter og oppsett av arbeidsdokumenter var definert på forhånd, så jeg kunne starte direkte på datainnsamlingen.

Det er ingen tvil om at det har vært et omfattende og lærerikt arbeid. Jeg har fått en ny innsikt i hva forskningsarbeid går ut på, hvilke vanskeligheter man møter på veien og jeg har fått trening i tolkning av journaler og intensivkurver. Jeg sitter igjen med mye kunnskaper i pediatri jeg ville vært foruten om jeg ikke hadde fått deltatt i dette prosjektet. I tillegg har jeg fått innblikk og forståelse for intensivmedisinens generelle basis. Fysiologi og patofysiologi måtte repeteres flere ganger under arbeidet med prosjektet, og forståelsen ble bedre for hver gang.

I tillegg har jeg lært om sykehusets mange funksjoner, og hvor man skal henvende seg for å få hjelp med diverse problemstillinger i forbindelse med leting etter journaler, hjelp til tekniske ting i forbindelse med prosjekt arbeidet osv.

I løpet av arbeidet med journalene, har det kommet fram mange interessante kliniske problemstillinger som kan være nyttig å ta med seg videre. Blant annet hvordan og hvorfor og når man har valgt å igangsette behandling, og hvilke vurderinger som ligger bak dette. Det har også vært interessant å følge kliniske forløp under datainnsamlingen.

Mine datakunnskaper er utvilsomt utviklet under arbeidet med dette prosjektet. Spesielt har arbeidet i Excel gjort at jeg har måttet lære meg inngående bruken av disse regnearkene. Etter hvert som jeg har lært meg dette har arbeidet blitt mye lettere, da det har vært mye

regning av medikamentdoser og væskemengde under datainnsamlingen, og Excels funksjoner har lettet dette arbeidet.

Jeg har lært mye om egen utholdenhet og arbeidskapasitet, og at det er nyttig å fortsette arbeidet, selv på dager når alt føles uoverkommelig.

I sum har dette vært mye tilegning av kunnskap, på forskjellige områder og på forskjellige nivåer. Det er nyttig kunnskap som er fint å ha med seg videre.

BAKGRUNN

Bakgrunnen for denne studien var en erkjennelse av at premature barn med sine umodne organsystemer er ekstra mottagelige for infeksjoner og komplikasjoner som septisk sjokk. Dette innebærer blodtrykksfall som premature barn er ekstra sårbare for, da de er avhengig av adekvat og regelmessig perfusjon av hjernen. Premature barn har i større grad endearterier og manglende utviklet kollateralsirkulasjon i hjernen enn større barn og voksne. Hjernen er derfor spesielt utsatt ved hypotensive episoder. IVH/PVL er kjent å være en årsak til cerebral parese og senskader i forhold til motoriske og læringsdysfunksjoner(7), en amerikansk studie fra 2006 (8), konkluderer med at barn med ELBW som utsettes for hypotensjon i løpet av de første 72 timene av sitt liv, har signifikant høyere sjanse for å utvikle motoriske utviklingsforsinkelser, hørselstap og død, både på kort og lang sikt i forhold til barn i tilsvarende vektklasse som ikke utsettes for hypotensjon.

I lang tid har det vært vanlig å behandle septisk sjokk hos barn og voksne med vasoaktive medikamenter, dvs pressorsubstanser som øker blodtrykket og sørger for god perfusjon av hjernen. Dette er også vanlig å bruke hos syke nyfødte og premature barn (9). Disse medikamentene kan forårsake karspasmer som kan føre til hjerneblødning hos de aller minste barna med de mest umodne organsystemene, representert ved de for tidlig fødte og de vekstretarderte(10). Vasoaktive medisiner er på lik linje med mange andre legemidler hverken testet eller godkjent for bruk hos barn [(11), (12)].

Ved nyfødtseksjonen Rikshospitalet registrerte man i en periode økende forekomst av hjerneblødning, både IVH og PVL hos alvorlig syke premature barn. Det førte til en gradvis endring i behandlingsstrategi ved blodtrykksfall og septisk sjokk fra medikamentell behandling med vasoaktive substanser til væskebehandling i form av støtdoser med NaCl 0,9%, Albumin 4% eller Albumin 20%.

Studier på større barn med septisk sjokk behandlet med aggressiv væskebehandling hadde vist gode resultat med hensyn på overlevelse og hjerneblødning(13). Bakgrunnen for hypotesen som ligger til grunn for denne oppgaven er at man opplevde en endring i behandlingsstrategi og forekomst av IVH/PVL ved årtusenskiftet i tiden 1999-00.

Mål

Hensikten med denne studien er å evaluere effektene av behandlingen av syke premature barn som gjennomgikk septisk sjokk i løpet av en ti-års periode, 1994-2004, ved Rikshospitalet. Pasientgrunnlaget for denne type pasienter er fra en forholdsvis homogen pasient populasjon i en avdeling med landsfunksjon for immature barn. Studien er en retrospektiv kvalitetssikringstudie. Vi ønsker å sammenlikne effekter av medikamentell behandling versus væskebehandling.

Metode

Utvalg:

Pasientgrunnlaget var hentet dels fra Neonatalprogrammet og Rikshospitalets journalsystem for perioden mellom 1994 og 2003. 111 pasienter med fødselsvekt < 1500 gram med spesifisert mikrobe, samt deres med tilhørende mødre var planlagt inkludert i studien på bakgrunn av ICD-diagnosekode P36.0/1/2/3/4/5/6/7/8, neonatal sepsis hos barn < 1500 gram med spesifisert mikrobe. Barna hadde et klinisk forløp med septisk sjokk, enten ved BT-fall, brady/tachycardi, hypo/hypertermi, tachypne eller apne-episoder under perioder med positiv blodkultur, og klinikk forenlig med septikemi.

Da dette arbeidet er en del av et større arbeide ble både barnas journaler og mødrenes journaler gjennomgått. Maternell risiko, spesielt med tanke på choriamnionitt, ble gjennomgått for å finne forklaringsmodeller for barnas alvorlige sykdomsbilde.

Eksklusjonsårsaker: Den vanligste eksklusjonsårsaken var manglende oppvekst i blodkultur og således ikke oppfyllelse av inklusjonskriteriet.

Det vil si at så mange som 25 pasienter med diagnosekode P36.9 Uspesifisert bakteriell sepsis hos nyfødt hadde kommet med i den initiale utvelgelsen. Seks av disse pasientene hadde til tross for diagnosekode uspesifisert sepsis, dokumentert oppvekst i blodkultur. Seks av pasientene fikk en diagnosekode som dekket en verifisert mikrobe i blodkultur, til tross for at det ikke forelå dokumentasjon på positiv blodkultur. Altså en sannsynlig feilkoding av diagnoser.

Andre eksklusjonsårsaker var blant annet at for flere av de ekskluderte pasientene gjenfinnes i Rikshospitalets journalsystem (fem pasienter). En pasient hadde for høy fødselsvekt, seks pasienter manglet blodtrykksfall/oppfylte SIRS-kriterier i forhold til overnevnte kriterier. En pasient hadde så sparsomt med journaldokumentasjon at vi valgte å ekskludere denne.

Neonatale og maternelle variabler ble registrert inn i Microsoft Excel arbeidsdokumenter, etter en forhåndsdefinert mal for datainnsamlingen bestående av maternelle og neonatale variabler som følgende:

Maternelle variabler:

73 inkluderte mødre. Mødrene ble inkludert på bakgrunn om barnet deres ble inkludert i studien. 67 variabler, 8 med spesifiserende underpunkter. Opplysningene ble hentet fra sykehusjournal og Helsekort for gravide.

Eksempler på variabler:

Tidligere paritet: Antall, fremhjelp i disse.

Svangerskap: Mors vekt ved 1,2 og 3 sv.skaps kontroll, termin etter Naegel og UL, medikamenter under svangerskap (spesifisert), tegn på infeksjon, fostervannsavgang, fostervannskvalitet, p-PROM/PROM, tobakksrøyking, diabetes mellitus, bakterieoppvekst i urin/cervixsekret, histologisk chorioamnionitt, preeklampsi og HELLP.

Fødsel: Induksjon og evt indikasjon (spesifisert) for dette. Sectio (spesifisert elektiv, haste, katastrofe) og indikasjon for dette.

Neonatale variabler:

Data hentet fra legejournal, laboratorie dokumentasjon og intensivkurver.

Det ble registrert inntil 197 variabler på pasientene (avhengig av klinisk forløp), noen av disse med spesifiserende underpunkter. I tillegg kom registrering av væskebehandling (vedlikehold og bolusdoser) og samtlige SAG-infusjoner som ble gitt, i to separate arbeidsdokumenter.

Eksempler på variabler:

Omstendigheter i tiden rett etter fødsel: Fødselsvekt, (FV), Apgar, svangerskapets lengde ved fødsel, Small for gestational age, (SGA), resuscitering, intubasjon, syre/base status i navlestrengsblod, infeksjonsmarkører i blod.

Klinisk forløp: Kliniske tegn på infeksjon, infeksjonsmarkører i blod, blodtrykksfall. Oppvekst i blodkultur, spesifisert ved mikrobe. Antall døgn med antibiotikabehandling (ab), antall omganger med ab behandling. Antall døgn på respirator (spesifisert oscillator), antall døgn på CPAP. PDA, kirurgisk/medikamentelt behandlet. Antall UL cerebrum som ble gjort, pressorbehandling; dopamin og dobutamin (dose og antall timer med infusjon, i tillegg til hvor mange behandlinger). de primære utkomvariablene ble satt til IVH/PVL (dato og utkomme), mens de sekundære utkomsvvariablene er oppholdslengde på sykehuset (RH), overlevelse/død og cerebrale funn ved nevreradiologisk undersøkelse.

Statistisk analyse :

Det ble gjort en retrospektiv studie, med datainnsamling i Excel. Dataene behandles i SPSS av statistiker for analyser. I denne oppgaven presenteres et utvalg av dataene ved deskriptiv analyse i resultatdelen, tillegg til en logistisk regresjon og sammenliknende tabeller.

Resultater

73/111 (65,7%) nyfødte under 1500 gram ble inkludert i studien, mens 38/111 (34,2%) ble ekskludert. I det følgende beskrives pasientmaterialet i forhold til utkommet med PVL/IVH og overlevelse/død. Manglende dokumentasjon for de aktuelle variablene blir vurdert ut i fra et kvalitetssikrings hensyn.

I første del av resultat presentasjonen vises dataene for de ulike registrerte parametrene. Avslutningsvis følger oppsummering av dataanalysene i forhold til hypotesen. Boxplot er valgt for å fremstille resultater og illustrere pasientdistribusjon. Dette gir et godt grunnlag for sammenlikning på bakgrunn av utkomme som er IVH/PVL i denne studien. Fordelen med boxplot er at man rask får en oversikt over hvor hovedtyngden i populasjonen ligger, og at utliggere og ekstremverdier blir tydelig fremstilt, i tillegg kan man se enkelt se konsentrasjonen rundt boxplotene på konfigurasjonen på boksene.

Beskrivelse av populasjonen

Gjennomsnittlig gestasjonsalder er som vist i tabell 1:

Tabell 1 Oversikt over gjennomsnittlig gestasjonsalder i populasjonen, fordelt på fødselsvekt over/under 1000 g.

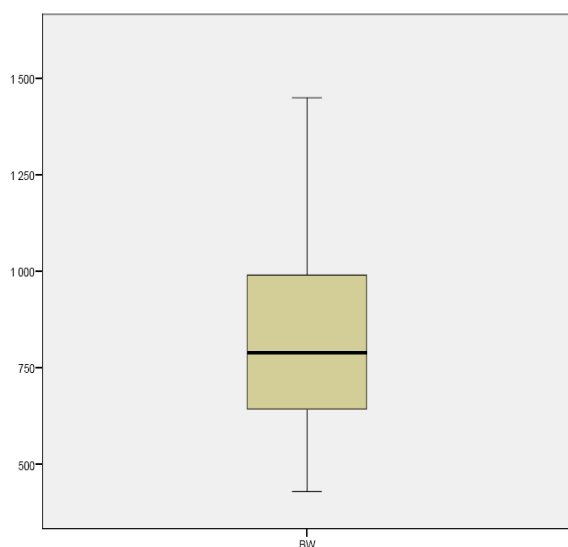
Very Low Birthweight (VLBW, 1001g - 1499g) :	196 dager, 28 +0 uker
Extremely Low Birthweight (ELBW, <1000g):	180 dager, 25 +5 uker
Gjennomsnittlig gestasjonsalder hele populasjonen	188 dager, 26+6 uker

De 73 barna som ble inkludert i studien hadde fødselsvekt mellom 430 og 1450 g og fordelte seg som vist i tabell 2 og ved boxplot i figur 1-1. Figur 1-2 fremstiller fødselsvekt fordelt på om barnet fikk IVH/PVL eller ikke.

Tabell 2: Fødselsvekt fordelt på om barna var VBLW eller EBLW:

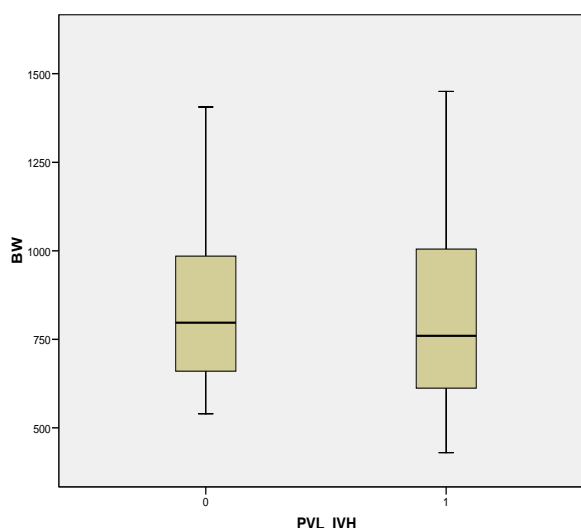
	Antall	% av total populasjonen
Very Low Birthweight(VLBW,1001g - 1499g) :	18/73	26,4
Extremely Low Birthweight (ELBW, <1000g):	55/73	73,6
Totalt:	73	100

Fig 1-1 Fordeling av FV hele populasjonen



Gjennomsnitt:832,32, n = 73, SD:242.
Minimum: 0,430kg, maximum: 1,450 kg.

Fig 1-2 FV fordelt på forekomst av IVH/PVL.



IVH/PVL:Gjennomsnitt:805,5,n=33,SD:0,28
Ikke IVH/PVL:Gjennomsnitt:849,n=40,SD:0,23

Antall liggedøgn på Nyfødtseksjonen, Rikshospitalet:

Sykehusoppholdet varte fra 0 til 167 dager, hvorav 13 døde. Noen av disse døde i løpet av de første levedøgn, disse er regnet med i gjennomsnittet i forhold til lengden på oppholdet.

Fig 2-1 Tot. ant. liggedøgn ved Nyfødtseksjonen

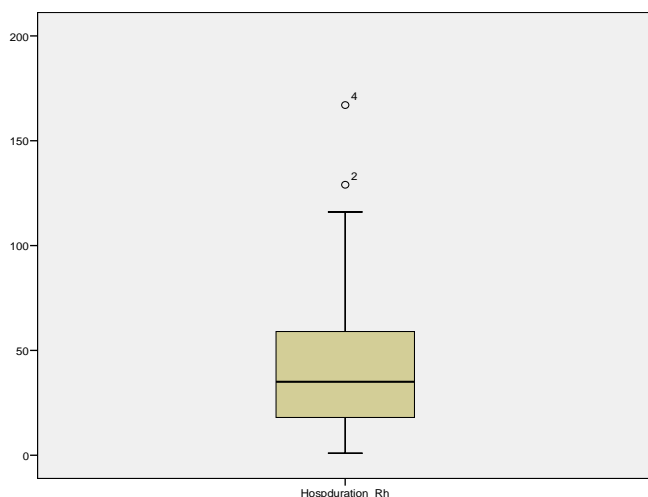
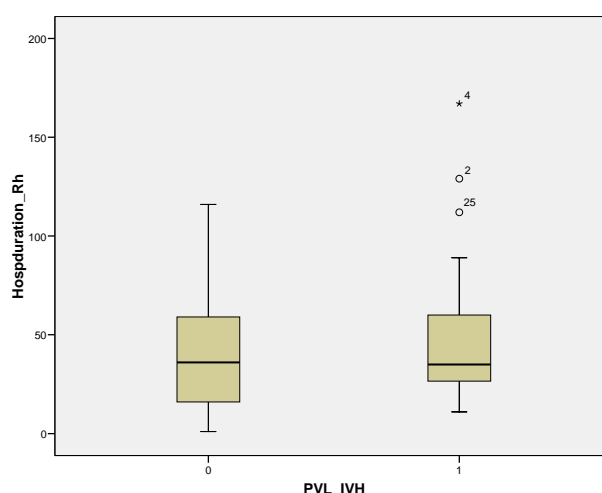


Fig 2-2 Tot. ant. liggedøgn i forhold til PVL/IVH



Forklaring til fig.2-1: Gjennomsnitt: 44,14, n=73, SD 33,17. To utliggere (mer enn 1,5 bokslengder fra kanten over/ under på boksen)(14) på 167 og 137 døgn, det ene barnet (4) hadde Nyfødtseksjonen, Rikshospitalet som sitt lokalsykehus, det andre barnet (2) hadde et spesielt protraisert sykdomsforløp.

Forklaring til fig.2-2: To utliggere og en ekstremverdi (tre bokslengder fra kanten over/ under på boksen)(14) for barna med IVH/PVL.

Ikke IVH/PVL: Gjennomsnitt: 40,9, n=40, SD: 32,7

IVH/PVL: Gjennomsnitt 46,92, n=33,SD: 33,7

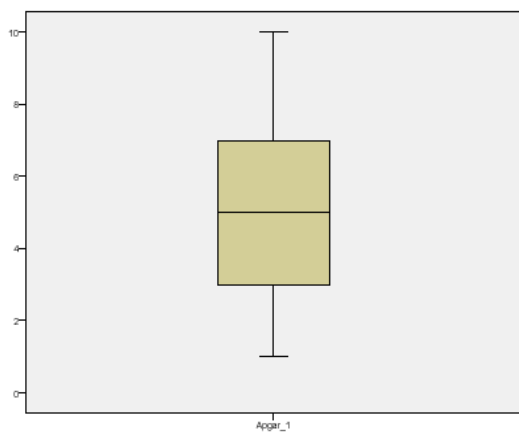
Apgar

Lav apgarscore er en kjent risikofaktor for IVH/PVL. Vi ønsket å undersøke om det var tilfelle også i vårt materiale.

Fordeling av IVH/PVL i relasjon til Apgar ved 1 og 5 minutter. Figur 13 og 14 fremstiller relasjonen mellom apgar-score og IVH/PVL i boxplot

Apgar målt ved 1 og 5 minutter hele populasjonen og fordelt på om barnet fikk IVH/PVL eller ikke fremstilles i boxplot i fig 3.

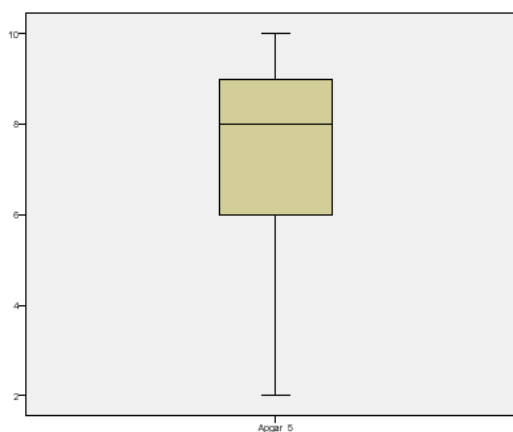
Figur 3-1. Apgar 1 minutt.



Gjennomsnitt: 5,45, n=67, SD 2,4.

Missing: 6 observasjoner, (8,2%)

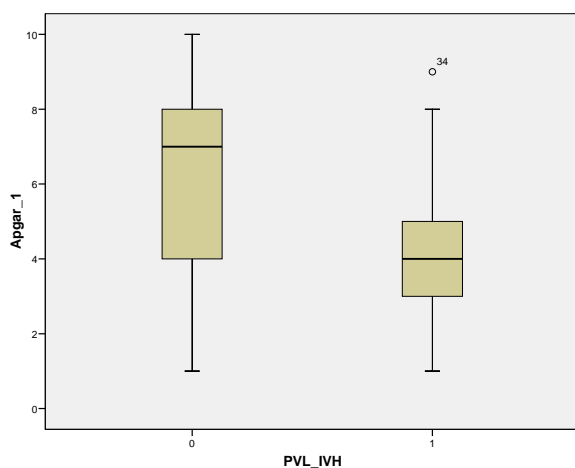
Figur 3-2. Apgar 5 minutter.



Gjennomsnitt: 7,46, n=65, SD 1,78

Missing: 8 observasjoner, (10,9%)

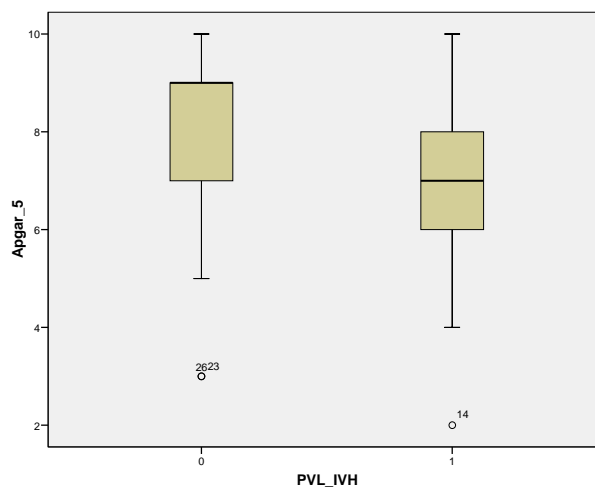
Figur 3-3 Apgar 1 min fordelt på IVH/PVL eller ikke.



IVH/PVL:Gjennomsnitt: 4,32, n=39, SD:1,7.

Ikke IVH/PVL:Gjennomsnitt: 6,31, n=34,SD:2,6

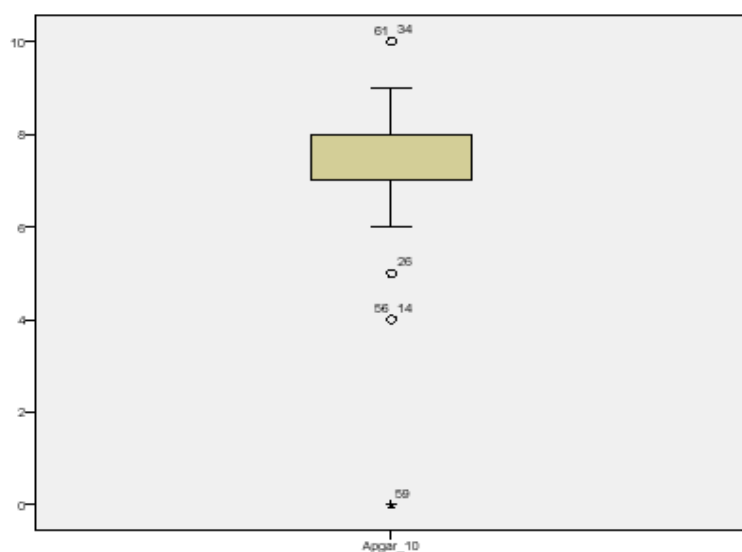
Figur 3-4 Apgar 5 min fordelt på IVH/PVL eller ikke



IVH/PVL: Gjennomsnitt: 7,09, n= 32,SD: 1,88

Ikke IVH/PVL:Gjennomsnitt 7,84,n=33,SD:1,83

Figur 3-5. Apgar 10 minutter, hele populasjonen.

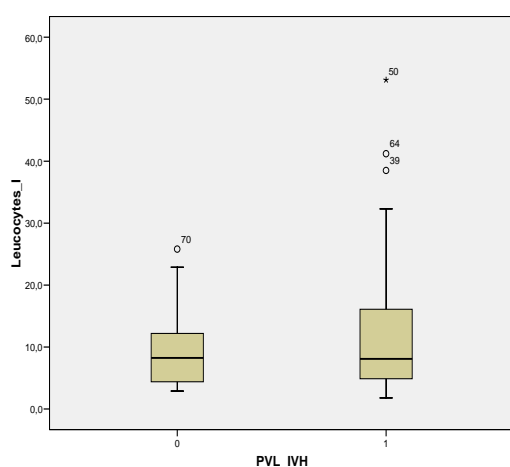


Gjennomsnitt: 7,50, n=36, SD: 1,8. 4 utliggere. Det er kun 36 observasjoner, og hovedtyngden ligger rundt 7-8, med en median på 8. Her er det 37 missing observasjoner, men ut fra et klinisk perspektiv er det vanlig å unnlate å måle apgar ved 10 minutter hvis barnet er vitalt.

Lab-verdier

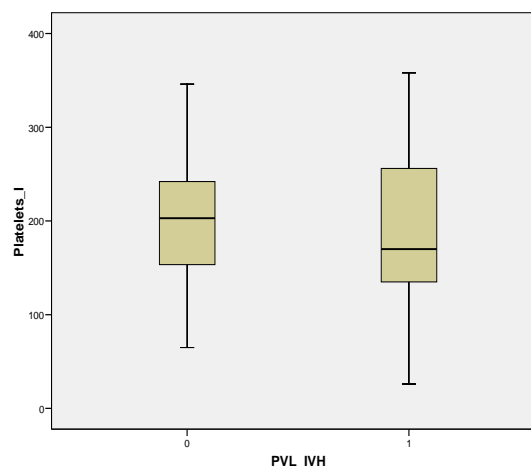
I figur 4-1 og 4-2, fremstilles de første målte leukocyt og trombocytverdiene. Disse er hos nesten alle barna målt samme dag de ble født. Det er fordelt i to grupper sortert etter om barnet har hatt IVH/PVL eller ikke.

Figur 4-1. Den første målte leukocytverdien.



IVH/PVL:Gjennomsnitt:12,9,n=,37 SD:12,3
Ikke IVH/PVL:Gjennomsnitt:9,4,n=26,SD:6,0

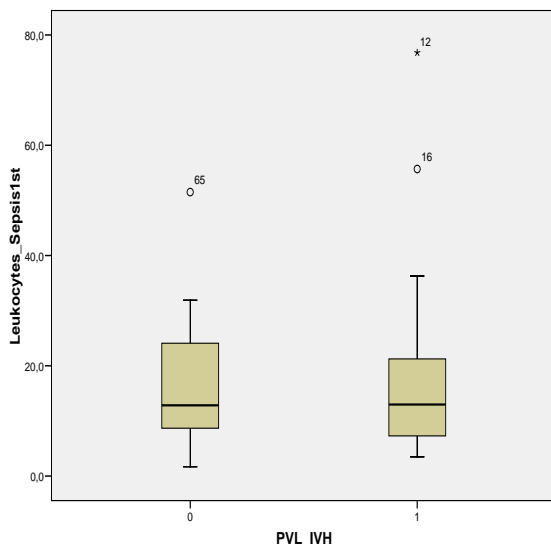
Figur 4-2 Den første målte trombocytverdien



IVH/PVL:Gjennomsnitt:187, n=38, SD: 77,5
Ikke IVH/PVL:Gjennomsnitt:200, n=27, SD:65,5

I figur 4-3 og 4-4 følger boxplot over den første leukocytverdien og den første trombocytverdien målt under første episode med septisk sjokk. De er fordelt i to grupper i hvert boxplot etter som barnet har hatt IVH/PVL eller ikke.

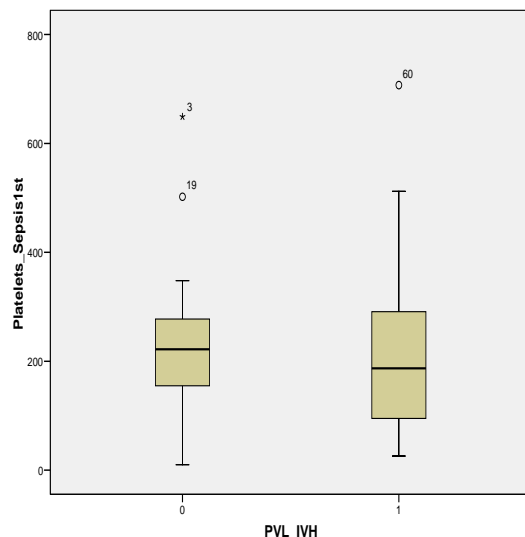
Figur 4-3. Fordeling leukocytter målt under første sepsisepisode.



IVH/PVL: Gjennomsnitt: 18, n=27, SD: 16,5

Ikke IVH/PVL: Gjennomsnitt: 16,3, n=22, SD: 11,9

Figur 4-4. Fordeling trombocytter målt under første sepsisepisode.



IVH/PVL: Gjennomsnitt: 212,4, n=28, SD: 155,2

Ikke IVH/PVL: Gjennomsnitt: 226,7, n=23, SD: 145,0

Ventilasjonstøtte

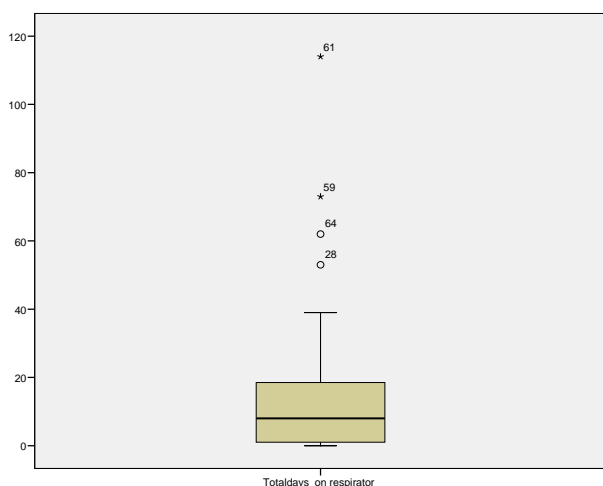
58/73 (78,4%) barn ble intubert. 24/58 (41,4%) ble reintubert, av de som ble reintubert ble 4/58 (6,9%) reintubert to ganger. Totalt antall respirator døgn på alle pasientene som fikk ventilasjonsstøtte var 836, som gir et gjennomsnitt på 15,2 dager. I tabell 3 fremstilles totalt antall respiratordøgn fordelt på fødselsvekt over/under 1000g.

Tabell 3. Oversikt over antall intuberte barn med hensyn på fødselsvekt over/under 1000 g.

	Antall	% av tot. populasjonen
Very Low Birthweight (VLBW, 1001g - 1499g) :	9/73	12,3%
Extremely Low Birthweight (ELBW, <1000g):	49/73	67,1%
Totalt:	58/73	78,4%

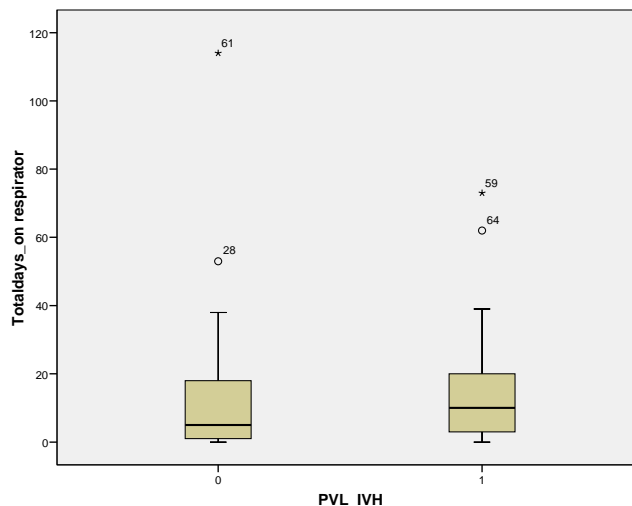
Fordelingen av det totale antall døgn på respirator er som vist i fig.5. Boxplot fig. 5-1 viser antall dager på respirator for hele populasjonen, og 5-2 viser fordelingen i forhold til om barnet har IVH/PVL eller ikke.

Figur 5-1. Totale antall døgn på respirator.



Gjennomsnitt:10,15,n=55,SD:16,2

Figur 5-2 Fordeling i forhold til IVH/PVL

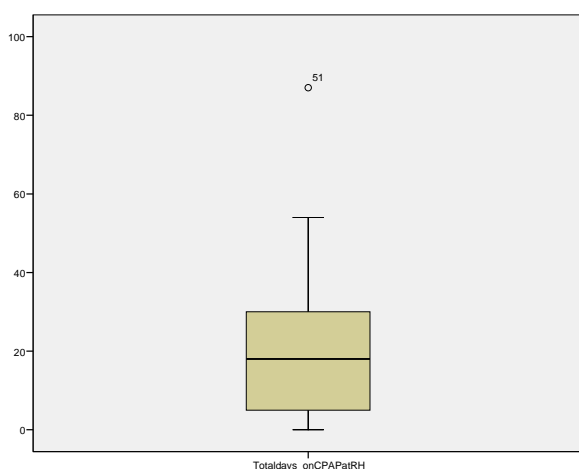


IVH/PVL:Gjennomsnitt:15,8, n=,30 SD:17,9

Ikke IVH/PVL:Gjennomsnitt:14,4, n=45,SD:24,9

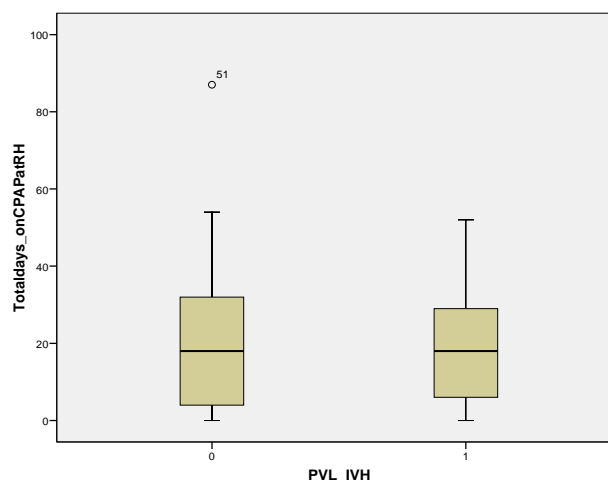
Et overveiende stort antall barn 62/73 (83,8%) fikk ventilasjonsstøtte i form av CPAP. Enten etter at de var intubert og respirator behandlet eller som primær CPAP-behandling. Til sammen hadde disse 1225 CPAP-døgn. Det gir et snitt på tilnærmet lik 20 døgn med CPAP-behandling blant de 62 pasientene. Fordelingen av det totale antall døgn med CPAP-behandling vises i boxplot i figur 7.

Figur 6-1. Fordeling av total antall døgn med CPAP.



Gjennomsnitt: 19,95, n=62, SD:16,9.

Figur 6-2 Antall døgn på CPAP fordelt på IVH/PVL eller ikke



IVH/PVL:Gjennomsnitt:19,3, n=37,SD:14,3

Ikke IVH/PVL:Gjennomsnitt:20,96, n=25, SD:20,4

Antibiotikabehandling:

Hos 62/73 (84,9%) pasienter var det dokumentert behandling med antibiotika (Netilyn™, Pentrexyl™), hos 11/73 (15%) pasienter manglet det dokumentasjon på dette til tross for positiv oppvekst i blodkultur.

Hos 7/62 (11,2%) pasienter ble første antibiotikabehandling kontinuert ved overflytting til lokalsykehus.

Den første behandlingsperioden med antibiotika var i gjennomsnitt på syv dager med behandlingsvarighet fra 2-39 dager. En behandlingsvarighet på 2 dager samsvarer ikke med klinisk praksis i forhold til behandling av septisk sjokk, men i denne sammenhengen er barn som døde i løpet av de første levedøgn regnet med i gjennomsnittsberegningen og kan forstyrre bildet noe.

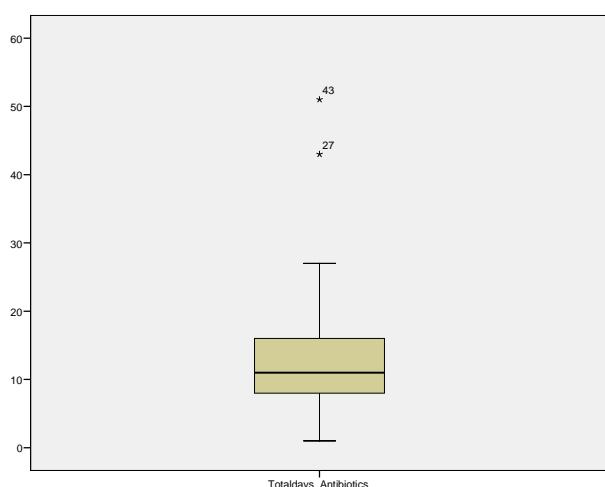
39/62 (62,9%) pasienter med dokumentert antibiotika behandling, ble behandlet i minst to omganger. Gjennomsnitt behandlingsslengde ved andre omgang med antibiotika var ti dager. Dette gjenspeiler noe av alvorlighetsgraden i sykdomsbilde i dette pasientmaterialet.

10/62 (16,1%) av barna dokumentert antibiotika behandling i alt tre omganger. Gjennomsnitt behandlingsslengde for tredje omgang med antibiotika var syv dager. I figur 7-1 og 7-2 vises fordelingen av det totale antall døgn med antibiotika ved boxplot.

Figur 7-1 Fordeling av det totale antall døgn med antibiotikabehandling.

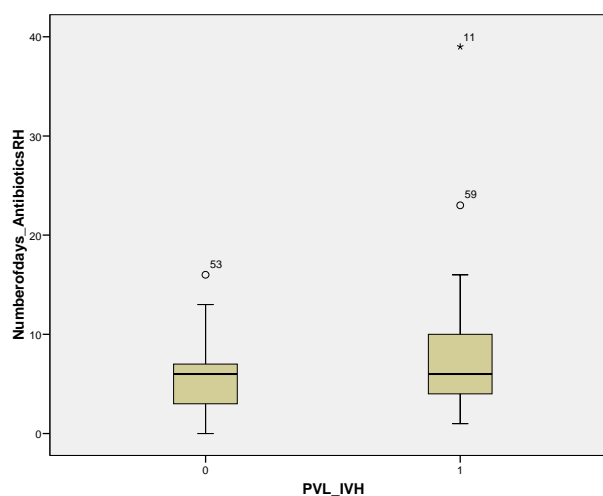
Figur 7-2 Fordeling av det totale antall døgn med antibiotikabehandling fordelt på om barnet hadde IVH/PVL eller ikke.

Fig 7-1



Gjennomsnitt 13,1, n=62, SD:8,7.

Fig 7-2



IVH/PVL:Gjennomsnitt 15,0, n=33, SD:8,3
Ikke IVH/PVL:Gjennomsnitt,10,67 n=29, SD:8,6

Dopaminbehandling

27/73 (36,9%) av alle de inkluderte pasientene fikk pressorstøtte i form av Dopamin under sepsisepisodene. Første dag med dopaminbehandling varierte dosene mellom 4 og 20 ug/kg/min. Fordelingen av dosene vises i boxplot i figur 8-1. I fig. 8-2 fremstilles dosene på bakgrunn om barnet fikk IVH/PVL eller ikke. I tabell 4 fordeles barna etter fødselsvekt over eller under 1000g.

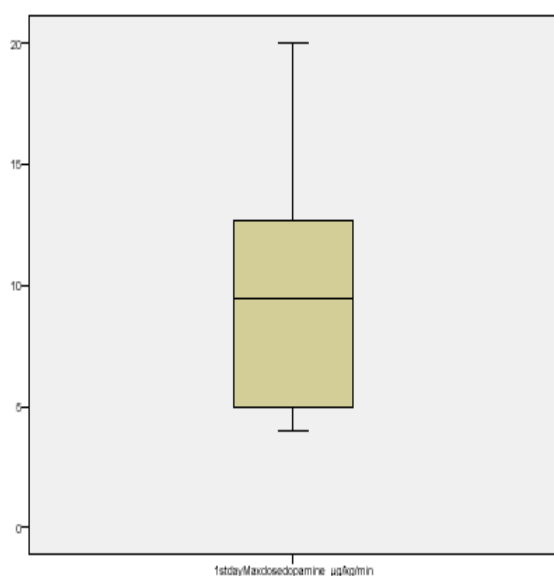
Tabell 4. Fordeling av dopaminbehandlede på bakgrunn av fødselsvekt

	Ant	% av total populasjonen	% blant dopamin
Very Low Birthweight (VLBW, 1001g - 1499g) :	5	5/73 (6,8%)	18,5%
Extremely Low Birthweight (ELBW, <1000g):	22	22/73 (30,1%)	81,5%
Totalt:	27	27/73 (36,9%)	100

Figur 8-1. Fordeling av doser i ug/kg/min første dag med dopaminbehandling

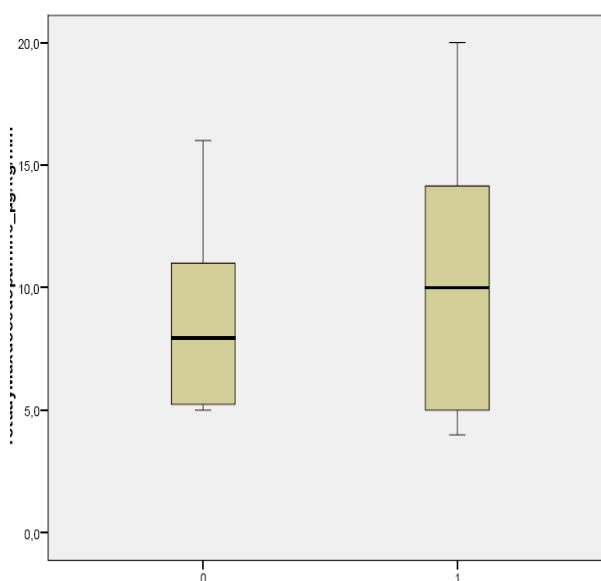
Figur 8-2. Fordeling av doser første dag med dopaminbehandling, fordelt på hvorvidt barnet har IVH/PVL eller ikke.

Fig 8-1



Gjennomsnitt 9,26, n=26, SD:4,52,

Fig 8-2



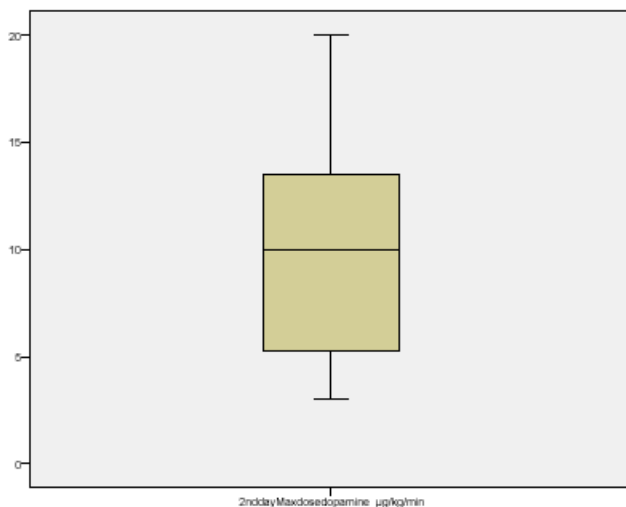
IVH/PVL: Gjennomsnitt:9,5, n=19, SD:4,82,
Ikke IVH/PVL: Gjennomsnitt, n=8, SD:3,95

Antall observasjoner er her en mindre en det totale antall dopaminbehandlede, da det manglet journalopplysninger om dosen første dag med dopaminbehandling for en av pasientene.

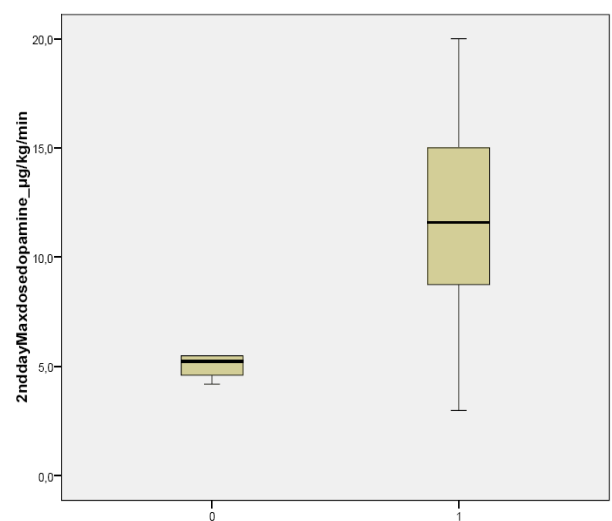
Andre dag med dopaminbehandling varierte dosene mellom 3 og 20 ug/kg/min. 15 barn 15/73 (20,5%) i studien fikk dopamin i minst to dager. Dosefordelingen vises i boxplot i figur 9.

Figur 9-1. Fordeling av doser andre dag på dopaminbehandling hele populasjonen.

Figur 9-2. Fordeling av doser andre dag med dopaminbehandling, fordelt på forekomst av IVH/PVL eller ikke.



Gjennomsnitt 9,62, n=15, SD:5,21.



IVH/PVL:Gjennomsnitt:11,2, n=11, SD:5,15,

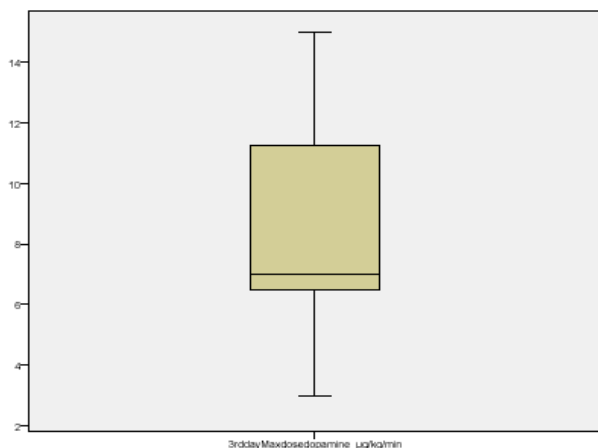
Ikke IVH/PVL: Gjennomsnitt:5,05, n=4, SD:0,61

Tredje dag på dopaminbehandling varierte dosene mellom 3 og 15 ug/kg/min. 7/73 (9,6%) barn i studien fikk dopamin i minst tre dager. Fordelingen av doser vises i boxplot i figur 10.

Figur 10-1. Fordeling av doser ug/kg/min tredje dag på dopamin hele populasjonen.

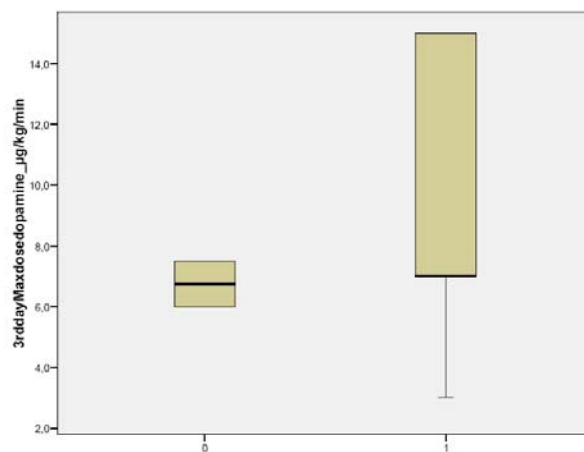
Figur 10-2. Fordeling av doser tredje dag med dopaminbehandling, fordelt på hvorvidt barnet har IVH/PVL eller ikke.

Fig 10-1



Gjennomsnitt: 8,64, n=7, SD: 4,58.

Fig 10-2



IVH/PVL: Gjennomsnitt: 9,4, n=5, SD: 5,36

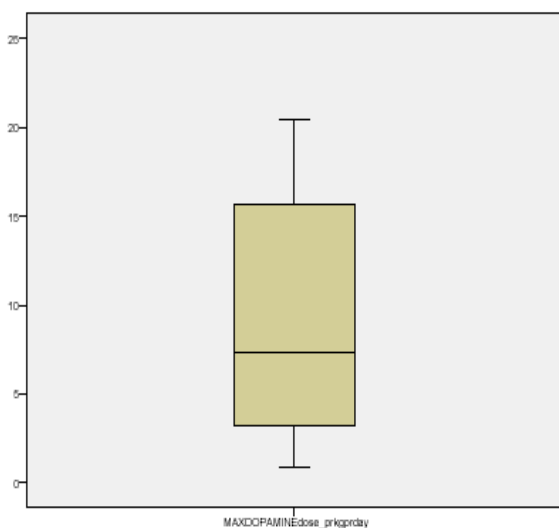
Ikke IVH/PVL: Gjennomsnitt: , n=2, SD: 1,06

Vi ønsket også å finne den maksimale dosen dopamin i mg/kg/døgn barna ble behandlet med. Dette er uttrykk for maksimal dose gitt på noe tidspunkt under behandlingen. Maksimal dose dopamin fremstilles i boxplot i figur 11.

Figur 11-1 Fordelingen av maksimal dose dopamin mg/kg/

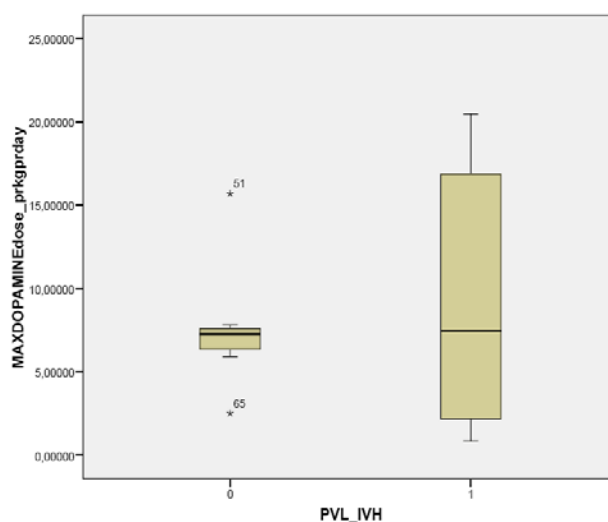
Figur 11-2. Fordelingen av maksimal dose dopamin mg/kg/døgn fordelt på IVH/PVL eller ikke

Fig 11-1



Gjennomsnitt: 8,82, n=26, SD: 6,6,

Fig 11-2



IVH/PVL: Gjennomsnitt: 9,4, n=17, SD: 7,68

Ikke IVH/PVL: Gjennomsnitt: 7,59 n=8, SD: 3,68

Antall observasjoner er også her en observasjon lavere enn det totale antall dopaminbehandlede barn, da man manglet startdose for ett av barna og således ikke kunne regne ut max døgndose.

Dopamin og væskebehandling:

18/73 (24,6%) fikk både dopamin og væskebehandling under sepsisepisoder:

Tabell 5. Fordeling av barn som fikk både dopamin og væskebehandling under sepsisepisoder.

	Antall	% av total populasjonen	% blant dopamin
Very Low Birthweight (VLBW, 1001g - 1499g) :	3	4,1%	16,6%
Extremely Low Birthweight (ELBW, <1000g):	15	20,5%	83,3%
Totalt:	18	24,6%	100

Væskeresuscitering:

39/73 (53,4%) av barna ble væskeresuscitert under sepsisepisoder, dvs de ble behandlet med ekstra støtdoser med væske som f.eks. NaCl 0,9% , Albumin9/20%, SAG og Octaplas.

Tabell 6. Fordeling av barn som ble behandlet med ekstra støtdoser med væske under episoder med septiske sjokk.

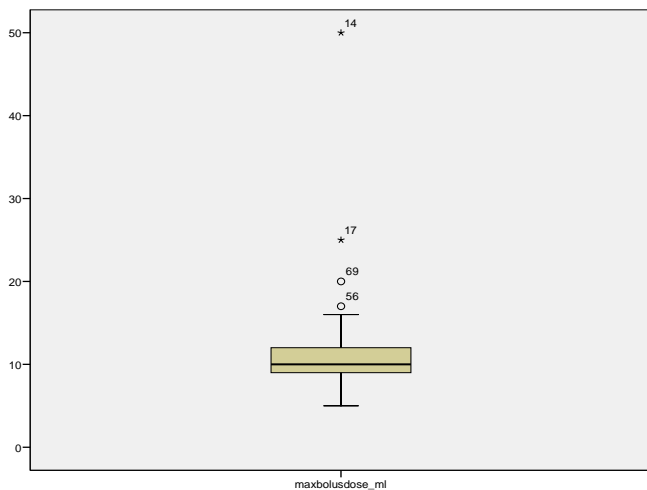
	Antall	% av total populasjonen	% blant væskeres
Very Low Birthweight (VLBW, 1001g - 1499g) :	7	9,5%	17,9%
Extremely Low Birthweight (ELBW, <1000g):	32	43,8%	82,1%
Totalt:	39	53,3%	100%

Barna som fikk ekstra støtdoser væske under sepsisepisoder, fikk maksimalt mellom 5 og 50 ml væske pr dose. Fordelingen av dosene er fremstilt i boxplot i figur 12.

Figur 12-1. Fordeling av maksimal ekstra støtdoser væske i ml.

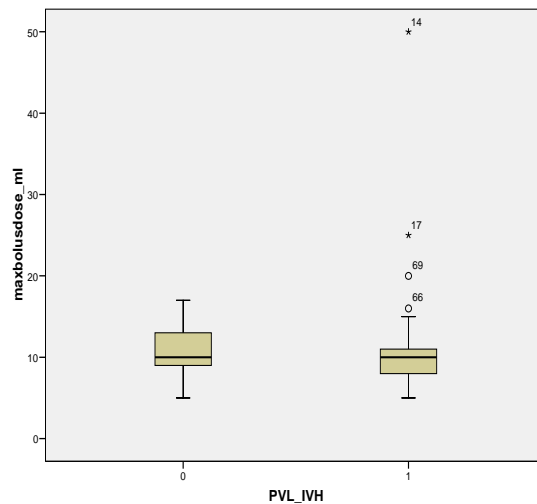
Figur 12-2 Fordeling av maksimal ekstra støtdose væske i ml fordelt på om barnet har IVH/PVL eller ikke.

Fig 12-1



Gjennomsnitt:11,51, SD: 7,75, n=39

Fig 12-2

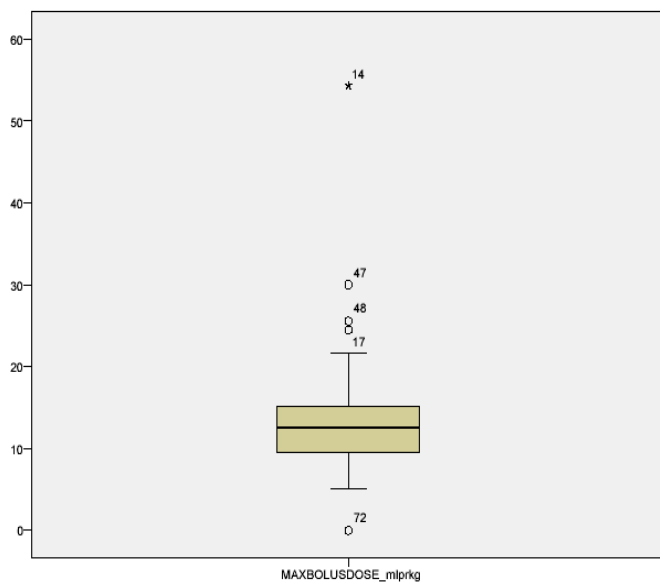


IVH/PVL:Gjennomsnitt:11,88 , n=14, SD:3,16
Ikke IVH/PVL: Gjennomsnitt:10,75 n=22, SD:9,2

Figur 13-1.Fordeling av maksimal bolusdose væske gitt ved noe tidspunkt under behandlingen uttrykt ved ml/kg.

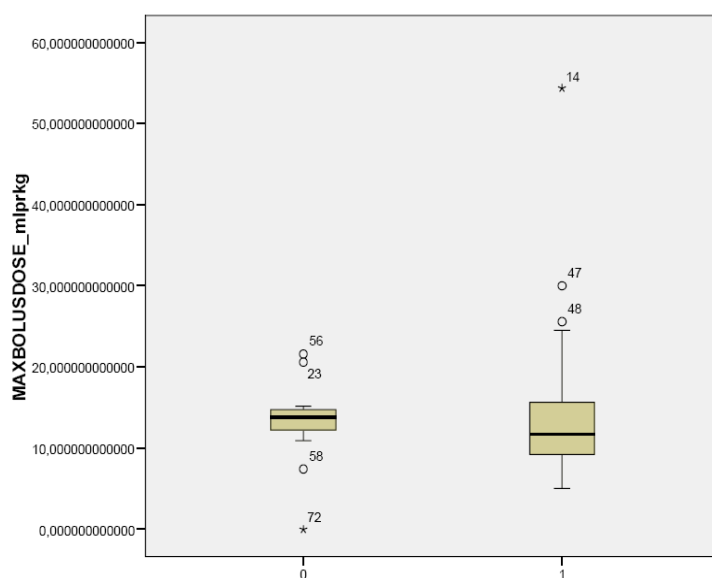
Figur 13-2.Fordeling av maksimal bolusdose væske fordelt på om barnet har IVH/PVL eller ikke.

Fig 13-1.



Gjennomsnitt: 14,63, n=37, SD: 15,7

Fig 13-2



Forklaring til figur 13-2: Her var det så stor spredning i materialet i forhold til antall observasjoner at SPSS ikke kunne lage en meningsfull analyse. Det kan kommenteres av hovedvekten av observasjonene ligger mellom 10 ml/kg og 20 ml/kg, mens fire pasienter har fått over 20 ml/kg, tre av disse er i gruppen som har fått IVH/PVL.

Utkomme:

Overlevelse/død:

Av det totale antallet pasienter overlevde 60/73 (81%) frem til utskrivelse til hjemmet eller lokalsykehus. Tabell 4 fremstiller antall overlevelse/død med hensyn på fødselsvekt over/under 1000 g.

Tabell 7. Fordeling overlevelse/død.

Pasientfordeling	Overlevelse		Død	
	Antall	Prosent, %	Antall	Prosent, %
Very Low Birthweight (VLBW, 1001g - 1499g) :	14/18	77,7	4/18	22,2%
Extremely Low Birthweight (ELBW; <1000g):	46/55	83,6	9/55	16,3%

Tallene i denne tabellen kan være noe misvisende, da størrelsen på gruppene er svært forskjellig, med 14 barn i VLBW-og 55 barn i EBLW-gruppen. Man ville forvente høyere dødelighet i EBLW-gruppen da disse barna er mer immature ved fødsel. Hvis vi ser på barna som en del av hele populasjonen, vil sjansen for død i EBLW-gruppen være 9/73 (12,3%), og sjansen for død for et VLBW-barn sett som en del av hele populasjonen vil være 4/73 (5,4%), og således gi et riktigere bilde på dødsraten i de to gruppene, da man får en absolutt risikoreduksjon på 6,9% dersom man har fødselsvekt over 1000g fremfor under.

IVH/PVL:

Fordeling av IVH/PVL mellom VLBW- og ELBW-barn:

39/73 (53,4%) fikk bekreftet diagnosen IVH/PVL ved UL cerebrum.

Tabell 8. Fordeling av IVH/PVL mellom VLBW og ELBW barn

	Antall	% av total populasjonen	% innenfor hver gruppe
Very Low Birthweight (VLBW, 1001g - 1499g) :	11	11/73 (15,0%)	11/18 (61,1%)
Extremely Low Birthweight (ELBW, <1000g):	28	28/73(38,3%)	28/55 (50,9%)
Totalt:	39	39/73(53,4%)	39/73 (53,4%)

Av den totale populasjonen er EBLW-barna betydelig sterkere representert med 38,3 % som fikk IVH/PVL mot 15,0% i gruppen med VLBW-barn, men innad i de to gruppene er fordelingen jevnere med henholdsvis 61,1 % for VLBW-barna og 50,9 % for ELBW barna.

Analyser med logistisk regresjon i SPSS 15.0:

Utkomme vurdert med følgende parametre:

Forklaringsvariabler:

- MAXDOPAMINEdose_prkgprday-numerisk variabel.
- Birthweightkg-numerisk variabel.
- MAXBOLUSDOSE_mlprkg-numerisk variabel.
- SGA-kategorisk variabel.

Responsvariabel-IVH/PVL.

Antallet barn med IVH/PVL her er 39/73 (53,4%):

SPSS rapporterer Wald-testen, og oppgir kjikvadratverdi(Wald), antall frihetsgrader (df) og signifikansnivå. Wald-testen er et alternativ til z-testen, Wald-testen beregnes ved å kvadrere z-operatoren og de to testene gir identiske resultater.

Classification Table(a,b)

Observed			Predicted		
			PVL_IVH		Percen
			0	1	Correct
Step	PVL_IVH	0	0	34	.0
		1	0	39	100.0
Overall Percentage					53.4

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% for EXP(B)	
		Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper
Step	MAXDOPAMINE	.076	.050	2.373	1	.123	1.079	.979	1.189
	dose_prkgprday								
	Birthweightkg	-.715	1.014	.498	1	.480	.489	.067	3.566
	g								
	Constant	.522	.904	.334	1	.564	1.686		

a Variable(s) entered on step 1: MAXDOPAMINEdose_prkgprday, Birthweightkg.

P=0,123, dvs ingen signifikans, men OR= 1,079 som innebærer at det er liten spredning mellom den øvre og nedre dosen gitt av max dopa

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
		Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper
Step	MAXDOPAMINEdose	.053	.052	1.031	1	.310	1.054	.952	1.168
	_prkgprday								
	Birthweightkg	-.632	1.027	.379	1	.538	.531	.071	3.978
	MAXBOLUSDOSE_	.041	.033	1.581	1	.209	1.042	.977	1.112
	mlprkg								
	Constant	.240	.943	.065	1	.799	1.271		

a Variable(s) entered on step 1: MAXDOPAMINEdose_prkgprday, Birthweightkg, MAXBOLUSDOSE_mlprkg.

MAXDOPAMINEdose_prkgprday P= 0,310 med OR= 1,054
Birthweightkg p= .0 538

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper
Step MAXDOPAMINEdose_prkgprday	.041	.059	.481	1	.488	1.042	.928	1.169
MAXBOLUSDOSE_mlprkg	.049	.036	1.870	1	.171	1.050	.979	1.127
SGA	-.206	.581	.125	1	.723	.814	.261	2.542
Constant	-.286	.389	.538	1	.463	.751		

a Variable(s) entered on step 1: MAXDOPAMINEdose_prkgprday, MAXBOLUSDOSE_mlprkg, SGA.

MAXDOPAMINEdose_prkgprday P= 0,488 med OR= 1,042
MAXBOLUSDOSE_mlprkg p= 0.171 med OR=1.050
SGA p= .723 OR= 0.814

For alle de tre analysene gjelder tolkningen: P-verdien er over 0,05 for alle forklaringsvariablene, og 95% konfidensintervall for odds ratio inneholder tallet 1, resultatet blir ikke statistisk signifikans.

Utkomme i forhold til hypotesen om endring i forekomst av IVH/PVL ved endring av behandlingsstrategi med væske i støtdoser fremfor pressor i form av dopamin før og etter år 2000.

Tabell 9. Fordeling på de to behandlingsperiode før og etter år 2000

Behandlingsperiode:	Andel dopamine-behandlede		Andel væskebehandlede		Forekomst IVH/PVL	
	Antall	Prosent %	Antall	Prosent %	Antall	Prosent, %
1994 t.o.m 1999	13/32	40,6	21/32	65,6	15/32	46,8
2000 t.o.m 2003	14/41	34,1	16/41	39,0	24/41	48,4

Man mente at man i starten av 2000 hadde gått over til mer støtdoser væske ved episoder av septiske sjokk, fremfor å benytte den etablerte behandlingen med dopamin ved hypotensive episoder ved septiske sjokk. Man kan ane en trend i den prosentvise fordelingen av hvor mange som ble dopmainbehandlet, med en absolutt nedgang på 6,5% for perioden 2000-03.

Utkomme i form av IVH/PVL har veldig lik prosentvis fordeling i de to behandlingsperiodene, med henholdsvis 46,8% hos barna født i 94-99 mot 48,4% hos barna født i 00-03. En absolutt nedgang på 1,6%. Det vil for denne populasjonen barn født i 2000-03 svekke hypotesen om nedgang i IVH/PVL. Dette er dog et lite tallmateriale, men få pasienter i hver gruppe, og det kan derfor være vanskelig å slutte noe ut fra tallene. Vi har regnet på gjennomsnittlig væskedose som er gitt i de to behandlingsperiodene.

Dette er en del av et større arbeide og det er derfor registrert maternelle variabler til de inkluderte barna. Jeg vil her presentere noen, for å beskrive mødre-populasjonen.

Mødre som har røkt mellom 1 og 20 sigaretter pr dag under svangerskapet:

Tabell 10: Antall mødre som har røkt under svangerskapet fordelt på fødselsvekt over/under 1000 g

	Antall barn	Prosent, %
Very Low Birthweight (VLBW, 1001g - 1499g) :	9/18	50%
Extremely Low Birthweight (ELBW, <1000g):	7/55	12,7%
Totalt antall mødre som har røkt:	16/73	22%

Antall mødre med preeklampsi (i aktuelle svangerskap):

Tabell 11: Antall mødre med dokumentert preeklampsi fordelt på fødselsvekt over/under 1000 g.

	Antall mødre	Prosent, %
Very Low Birthweight (VLBW, 1001g - 1499g) :	9/18	50%
Extremely Low Birthweight (ELBW, <1000g):	10/55	18,2%
Totalt antall mødre som hadde preeklampsi:	19/73	26%

Mødre med histologisk verifisert chorioamnionitt:

Tabell 12: Antall mødre med chorioamnionitt fordelt på fødselsvekt over/under 1000 g.

	Antall mødre	Prosent, %
Very Low Birthweight (VLBW, 1001g - 1499g) :	12/18	66,6%
Extremely Low Birthweight (ELBW, <1000g):	2/55	3,6%
Totalt antall mødre med chorioamnionitt:	14/73	19,1%

Mødre med p-PROM:

Tabell 13: Antall mødre med dokumentert p-PROM fordelt på fødselsvekt over/under 1000 g.

	Antall mødre	Prosent, %
Very Low Birthweight (VLBW, 1001g - 1499g) :	8/18	44,4%
Extremely Low Birthweight (ELBW, <1000g):	3/55	5,4%
Totalt antall mødre med p-PROM:	11/73	15%

Diskusjon

Datainnsamling/Metode:

73/111 (65,7%) av barna ble inkludert i studien. De 38/111 (34,2%) ekskluderte ble ekskludert av flere årsaker, bl.a fordi journalen manglet i arkiv 5/111 (4,5%) eller fordi de ikke oppfylte inklusjonskriteriene 32/111 (28,8%). Feilkoding av journaler innebar at vi fikk opp flere journaler som antydte sepsis med oppvekst, men hvor dokumentasjonen i journalen tydet på det motsatte og dermed kunne ekskluderes. 1/111 (0,9%), svært mangelfull utfylt journal at denne måtte ekskluderes. Det er viktig å peke på at så mange som 4,5% av journalene ikke fantes i arkiv, vi gjorde nøye arbeid for å lete frem disse, men lyktes ikke med fem av journalene. Grunnene til dette kan være feilarkivering, eventuell arkivert på feil navn eller mors navn, selv om vi også søkte med mors personnummer og navn for å få fram disse. Dette er journaler som kunne gitt oss mye nyttig informasjon og kunne ha bidratt til et større materiale å gjøre analyser på.

Dataene ble samlet inn fra journalmateriale og helsekort for gravide. Et arbeide som bød på til dels store problem pga varierende kvalitet på dokumentasjonen. De tidligste journalene fra 1994-1998 var de med dårligst dokumentasjon. Dette var før intensivkurvene ble standardisert og det var sjelden å se godt dokumenterte blodtrykksmålinger. I noen journaler manglet intensivkurver helt eller delvis. Barnets puls og respirasjonsfrekvens i tillegg til kroppstemperatur var gjennomgående bedre dokumentert. Dette førte til at inklusjonskriteriene ble utvidet fra å være dokumenterte blodtrykksfall på >10 mm/Hg MAP og verifisert oppvekst i blodkultur til også å omfatte oppfylte SIRS kriterier (4) tilpasset den premature pasient i forhold til referansegrenser i tillegg til positiv bakterieoppvekst. Det kan jo alltid settes spørsmålstegn ved å endre inklusjonskriteriene underveis, men i dette tilfellet hadde materialet blitt altfor lite hvis kun dokumentert blodtrykksfall skulle være inkluderende i studien. Alle journalene har dog blitt behandlet i forhold til de samme inklusjonskriteriene, da alle journalene ble gjennomgått på nytt da inklusjonskriteriene ble endret. En svakhet ved datainnsamlingen kan være at det er en person som subjektivt har lest av og tolket intensivkurvene for deretter å sette dataene inn i Excel. Man løper alltid en risiko for feiltolkninger og feilføringer når innsamlingen er hentet ut fra standardisert materiale. Veileder har dog vært tilstede og svart på spørsmål og hjulpet til når ting har komplisert seg, slik at vanskelighetene ble løst på best mulig måte.

Frem til 1998 var ikke intensivkurvene og skjemaene for væske/medikament-regnskapet standardisert. Dette medførte tolkningsproblemer i forhold til dokumentasjonen av diverse monitoreringsverdier som puls, blodtrykk og temperatur i tillegg til infusjons start/stopp med klokkeslett som vi var opptatt av. Dette skapte problemer da vi var avhengig av tidspunktet for startdose, infusjonshastighet og varigheten for infusjonen. Vi trengte disse dataene for å regne ut maximale doser av medikamentene og manglende data har medført at vi mangler observasjoner for noen pasienter i analysene.

Væskeregnskapet var svært viktig for oss. I tiden frem til 1998, fremstod det i enkelte journaler som til dels tilfeldig hva som var dokumentert av gitte væskemengder. Dette har nok ført til et visst underestimat i forhold til vedlikeholdsdosene med væske.

Fremover mot de nyeste journalene ble sykepleierdokumentasjonen fyldigere og mer informativ og var til stor hjelp for å kunne følge det kliniske forløpet og fange opp episodene hvor barnet ble dårligere for så å gå videre og finne lab-verdier og annen dokumentasjon. Dette var viktig for å kunne bedømme om forverringen hadde en septikemi som årsak. Generelt kan man si at både kurveføring, sykepleier- og legejournaler ble mer systematisk og fyldig dokumentert utover i perioden fram mot 2003. I et kvalitetssikringsperspektiv kan det nevnes manglende dokumentasjon for en viktig klinisk observasjon som f.eks apgar score, ved 1 minutt. For denne parameteren manglet dokumentasjon av observasjonene for 6/73 (8,2%), mens ved 5 minutter manglet 8/73 (10,9%) observasjoner. Ved 10 minutter mangler 37/73 (50,7%). Dette har sannsynligvis sin forklaring i at denne parameteren ikke måles hvis barnet er vitalt og har en god verdi ved 1 og 5 minutter.

Pasientdata:

I en prospektiv studie fra Tyrkia angis insidensen for IVH for premature med fødslesvekt under 1500g til å være 15% (15). I vårt materiale er det en insidens på 33/73 (45,2%) for VH/PVL. Denne forskjellen kan forklares med at alle pasientene i vårt materiale er inkludert på bakgrunn av at de har hatt septisk sjokk med hemodynamiske konsekvenser som har rammet den cerebrale perfusjonen. På den måten er det to forskjellige populasjoner. Vi har heller ikke differensiert mellom IVH og PVL og disse diagnosene til sammen vil gi høyere insidens enn angitt i artikkelen. I tillegg har andre risikofaktorer vært tilstede i stor grad. Blant annet har lav apgar score vært en kjent risikofaktor (15).

En iransk studie fra 2007 støtter relasjonen mellom IVH og lav apgar score (16) I vårt materiale har gjennomsnittlig apgar i hele populasjonen vært 5,46 ved 1 minutt og ved 5 minutter 7,46. Disse apgarscorene kan være kunstig lave pga den naturlige hypotonien og

underutviklede refleksene hos det immature barnet. Men vi legger merke til at det i vårt materiale er særlig lave apgarscore ved 1 minutt, noe som med sikkerhet er uttrykk for påvirkning av immature og premature barn i vårt materiale.

En fransk studie (17) viste signifikante resultater i forhold til p-PROM som risikofaktor i forhold til IVH/PVL. Våre resultater støtter ikke dette direkte. I en deskriptiv analyse finner man at 11/33 (33,33%) av mødre til barn med IVH/PVL hadde p-PROM. Videre analyser kan eventuelt gjøres for å teste p-prom som tilleggsfaktor i forhold til risiko for IVH/PVL.

Aggressiv væskebehandling av septiske sjokk:

Aggressiv væskebehandling defineres som >40 ml/kg væske. Det er kun en pasient i studien som har fått dette. Det kan således selvfølgelig ikke konkluderes ut fra denne, men den bør nevnes likevel siden aggressiv væskebehandling er en del av problemstillingen bak denne studien. Fødselsvekten var 920g for dette barnet. Denne pasienten fikk 54 ml/kg som bolusdose under en hypotensiv episode i løpet av første levedøgn og utviklet PVL, men overlevde sykehusoppholdet. Pasienten fikk i tillegg både antibiotika og dopamin første levedøgn. Dette kan illustrere pasientens alvorlige tilstand i tiden etter fødselen. Det er ikke registrert infeksjon hos mor, men det ble utført hastesection og mor hadde preeklampsi.

Evaluerings av behandling:

Bakgrunnen for denne studien var en hypotese om at man endret behandlingsstrategi fra dopamin til væskebehandling omkring 2000, og i denne forbindelse oppdaget en nedgang i IVH/PVL hos barn med septiske sjokk. I vårt materiale finner man ingen holdepunkter som styrker hypotesen, verken om at man endret behandlingsstrategi hos disse barna, eller at det var nedgang i IVH/PVL etter år 2000. Vårt materiale består dog bare av 73 barn, og det samlede pasientgrunnlaget for barn i denne gruppen er med sikkerhet mye større i det vi har ekskludert barn som ikke har oppfylt våre inklusjonskriterier, men allikevel har hatt en klinikk forenlig med hypotensjon under septisk sjokk, da kan man ha situasjoner hvor man ikke klarer å fange opp en septikemi på det tidspunktet hvor blodkulturen foretas eventuel at man har startet antibiotika før blodkulturen tas, fordi barnets tilstand har vært dårlig og barnet har vært infeksjonspreget.

Behandling av septisk sjokk hos barn står beskrevet i Akuttveileder i pediatri (18), utarbeidet av Norsk barnelegeforening. Denne differensierer ikke mellom barn som sådan, og det finnes ikke spesielle retningslinjer i forhold til premature her. Det anbefales å starte væskebehandlingen med 10-20 ml/kg-som kan gis over få minutter. Dosen kan gjentas flere

ganger om nødvendig. Dersom man ikke får behandlet hypotensjonen adekvat med volumekspansjon, kan dopamin gis. Bolusdosene med væske som er gitt barna i vårt materialet er i tråd med anbefalingene i veilederen, kun en pasient har fått 40ml/kg i bolusdose.

Dopamin:

Dopamin er førstevalg som pressorsubstans ved lav vaskulær motstand hos voksne. Barn under seks måneder responderer dårligere på dopamin. Dette omtales i en amerikansk oversiktsartikkel (13). Akuttveilederen i pediatri (18) regnes som nasjonale retningslinjer for behandling, i det de er redigert av Den Norske Legeforening og består av bidrag fra fremtredende fagpersoner i nyfødtmiljøet (se forrige avsnitt om væskebehandling). Det gis disse følgende anbefalinger for behandling med dopamin:

Dersom en ikke kommer til målet med bolusdoser med væske, kan dopamin gis med en startdose på 3-5 µg/kg/min, som kan økes til 20 µg/kg/min. Barna i vårt materiale har i forhold til dette fått forholdsvis høye startdoser dopamin på mellom 4 og 20 µg/kg/min.

Når vi ser på hypotesen om at man har benyttet mindre dopamin etter år 2000, viser ikke vårt materiale at det har vært noe markant nedgang i antall behandlede. Det kan likevel være tilfellet da barna i vårt materiale har hatt svært umodne organer, og vært svært syke i det de har gjennomgått septisk sjokk og således har trengt pressorstøtte pga sin alvorlige tilstand. Det kan jo spekuleres i om man hadde fanget opp en reduksjon i dopaminbehandlingen dersom man hadde sett på hele prematurpopulasjonen under 1500 g under ett. De dopaminbehandlede barna fordelte seg slik på de to behandlingsepokene: Barn født 94-99: 13/32 (40,6%), barn født 00-03 14/41 (34,9%). Altså en absolutt nedgang av dopaminbehandlede på 6,3 % for denne populasjonen.

Væskebehandling:

Bakgrunnen for denne studien var en hypotese om at man endret behandlingsstrategi fra dopamin til væskebehandling i 2000, og i denne forbindelse opplevde en nedgang i IVH/PVL hos barn med septisk sjokk i klinikken. Væskebehandling er i denne sammenheng delt i vedlikeholdsbehandling som gjenspeiler den totale væskemengden barnet har fått i løpet av døgnet/døgnene med septisk sjokk, og i bolusdoser som er brukt som volumekspansjon ved

tilfeller av hypotensjon under septiske sjokk. Medregnet i bolusdoser er NaCl, SAG, Octaplas, Albumin 4/20%. SAG og Octaplas som er gitt under episoder med septisk sjokk er medregnet i væskebehandlingen i samråd med overlege Arild Rønnestad, da dette ble brukt til volumekspansjon tidligere og journalmaterialet går tilbake til 1994.

I vårt materiale kan man ane en visst tilbakeholdenhet i forhold til vedlikeholds væskebehandling hos barna født 1994-1999 i forhold til barna som var født 2000-2003. Denne forskjellen i væskebehandling kan ikke forklares med forskjell i forekomst av PDA i de to gruppene. PDA har vært årsak til væskerestriksjon da man frykter at økt volum vil føre til vedvarende åpenstående PDA og hemodynamiske konsekvenser(19). Denne frykten for å hydrere mer enn det fysiologiske væsketapet er også fremstilt i en oversiktsartikkel(19) som viser en tendens til redusert risiko for IVH og død hos premature med et begrenset væskeinntak. Dette var imidlertid ikke statistisk signifikante resultater. Barna født 94-99 hadde en forekomst av PDA på 12/32 (37,5%), og barna født 2000-2003 16/41 (39%), og denne forekomsten som faktisk var høyere hos barna som var født i 94-99 som igjen hadde fått mindre væske under sepsisepisoder. En frykt for å overhydrere barna med PDA kan således ikke forklare lavere væskedoser for barna født 2000-2003. Noen studier viser derimot at aggressiv væskebehandling ikke er skadelig men tvert imot assosiert med bedre overlevelse[(13), (20), (21)]. Våre resultater kan peke i retning av at man etter hvert turte å øke væskedosene, både vedlikeholdsbehandling og bolusdoser de døgnene barna hadde septisk sjokk i forhold til barna som ble behandlet før år 2000. Gjennomsnittlig vedlikeholdsdose pr døgn de fire første dagene med sepsis er som vist i tabell 15:

Tabell 15:

Behandlingsperiode	Antall barn	Gjennomsnittlig vedlikeholdsdose i ml:	Gjennomsnittlig vedlikeholdsdose i ml/kg:
1994-1999	32	89,3	114,87
2000-2003	41	112,75	128,12

Gjennomsnittlig vedlikeholdsdose væske pr døgn de første fire dagene med sepsis, angitt i ml økte med 26,2 % fra behandlingsperioden 1994-1999 til perioden 2000-2003.

Gjennomsnittlig vedlikeholdsdose oppgitt i ml/kg økte med 11,5 %. Disse tallene kan peke i retning av at man ble mer offensiv i forhold til å hydrere barna når de utviklet sepsis og septisk sjokk.

Væskerescucitering:

Begrepene for væskerescucitering omfattes av "støtdoser" og "bolusdoser" væske.

Gjennomsnittlig max bolus dose gitt under episoder med septisk sjokk:

Tabell: 16

Behandlingsperiode	Antall barn	Gjennomsnittlig max væskebolusdose i ml:	Gjennomsnittlig max væskebolusdose i ml/kg:
1994-1999	32	10,47	14,0
2000-2003	41	12,87	15,49

Når vi undersøker forholdene nærmere, finner vi at den gjennomsnittlige max dosen væske i antall ml økte med 22,9% fra første til andre behandlingsperiode, mens gjennomsnittlig dose angitt i ml/kg økte med 10,6%. Dette styrker vår hypotese om at man endret behandlingsstrategi og ble mer offensiv i forhold til væskerescucitering ved septiske sjokk.

Utkomme:

Hypotesen om endringen i behandlingstrategi i år 2000 med en reduksjon i forekomsten av IVH/PVL blir ikke styrket i de forløpige analysene i vårt materiale. Den relative hyppigheten av IVH/PVL blant barn født i perioden 94-99 er noe mindre [15/32 (46,8%)] enn barn født behandlingsperioden 2000-03 [24/41 (58,5%)].

Man ønsket også å sammenlikne gruppene mtp risikoen for å utvikle IVH/PVL hos barn behandlet med dopamin. Den logistiske regresjonen viste hverken høyere forekomst hos de dopaminbehandlede eller høyere risiko med økende maksimal dose dopamin gitt i løpet av et døgn. Svakheten ved å bruke logistisk regresjon kan i dette tilfelle være utvalgstørrelsen. I litteraturen beskrives det risikabelt å anvende logistisk regresjon med Wald-testing på utvalg med mindre enn 100 observasjoner (22), og et alternativ til logistisk regresjon kunne vært likelihood-ratio test som krever mindre utvalgsstørrelser. P-verdier over 0,05 i den logistiske regresjonen gjør at vi må beholde nullhypotesen som i dette tilfelle er at det ikke er noe sammenheng mellom de uavhengige forklaringsvariablene og den avhengige responsvariablen.

Lav fødselsvekt er en kjent risikofaktor for IVH/PVL og man vil forvente en høyere hyppighet hos barn med fødselsvekt under 1000 g pga mer umodne organer og spesielt hjernen og dens perfusjon. Hvis man ser på barnet som del av hele populasjonen, finner man for denne populasjonen en absolutt risikoreduksjon på 23,3%, for barn med fødselsvekt over

1000 g noe som må sies å være en betydelig reduksjon i risiko fremfor barna med fødselsvekt under 1000 g. Dette må sees i lys av at ikke gruppene er like store, og dette kan ha innvirkning på hyppigheten i gruppen.

Når man sammenlikner to tidsperioder, bør det tas i betraktning at teknologi og erfaring ligger til grunn for den vurderingen og behandlingen som til enhver tid tilbys svært alvorlig syke nyfødte. Faget har gått fremover og man har i større grad enn tidligere kunnet redde mindre og sykere barn som tidligere ikke ble satset på pga dårligere prognose. Dette kan relativt sett føre til opprettholdt insidens av IVH/PVL. Overlevelsen har blitt markant bedre når man sammenlikner de to behandlingsepokene. Overlevelse blant barna født i perioden 00-03: 36/41 (87,8%) og barn født i 94-99 : 24/32 (75%). Dette innebærer en signifikant forbedret overlevelse i den nyere behandlingsepoken 00-03. Dette kan beskrive utviklingen innen nyfødt intensivmedisin, da disse barna har vært de absolutt sykeste nyfødte og likevel har man hatt en slik forbedring av overlevelsesraten.

Imidlertid kan man se noen trender i vårt materiale. Blant annet har barn med IVH/PVL fått gjennomsnittlig høyere max doser dopamin pr/kg, de hadde flere behandlingsdøgn med antibiotika, de lå gjennomsnittlig høyere i leukocytter ved første måling, men dette beskriver vel mest populasjonen som er behandlet med dopamin som gjennomgående syke i utgangspunktet. Vårt datamateriale er stort og vi håper at med mer avanserte analysemetoder at man kan få signifikante resultater i forhold forbedret behandling av hypotensjon hos de syke premature-nyfødte.

Konklusjon

Det har vært tradisjon for å behandle syke premature barn med septisk sjokk med vasoaktiv medikasjon som dopamin. I denne kvalitetssikringsstudien har vi kunnet påvise en absolutt nedgang på 6,3 % i bruken av dopamin i nyere behandlingstid for perioden 2000-03. Samtidig kunne vi påvise en økning i bruken av støtdoser under episoder med septisk sjokk for samme periode. Nær 30% økning av den totale vedlikeholdsdosen væske per døgn forekommer under tidlig sepsisfase for perioden 2000-03 sammenliknet med perioden 1994-99. Dette kan ha bidratt til et bedre utgangspunkt ved utvikling av septisk sjokk med behov for mindre dopamin. En absolutt nedgang i forekomsten av IVH/PVL på 1,6% utgjør ingen stor forskjell mellom de to behandlingsperiodene. Forklaringen på dette kan være en større andel syke immature barn i perioden 2000-03 som faktisk ble behandlet sammenliknet med perioden 1994-99. Mest sannsynlig ble en del av barna i sistnevnte periode ikke tilbudt samme behandlingintensitet ut i

fra datidens erfaring. Således blir endringen i forekomsten av IVH/PVL mellom disse behandlingsperioden marginal.

Det kan være årsaken til at endring i forekomst av IVH/PVL ikke blir nevneverdig større slik som først antatt.

Litteraturliste

- (1) WHO, Verdens helseorganisasjons nettsider oppdatert i 2006:
<http://www.who.int/whosis/whostat2006NewbornsLowBirthWeight.pdf>
- (2) Behrman, Kliegman, Jenson. *Nelson Essentials of Pediatrics*. 17th ed. Saunders; 2004, p. 274-275 .
- (3) Online reference side for klinikere. Søkbar. Oppdatert 2005. www.globalrph.com/.
- (4) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis". *Crit. Care Med.* 20 : 864-74. PMID 1597042.[]
- (5) Behrman, Kliegman, Jenson. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Saunders; 2004, p847.
- (6) Behrman, Kliegman, Jenson. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Saunders; 2004, p. 562-563.
- (7) Woods, S. P., M. Weinborn, et al. (2000). "Periventricular leukomalacia (PVL): an identical twin case study illustration of white matter dysfunction and nonverbal learning disability (NLD)." *Child Neuropsychol* 6 (4): 274-85.
- (8) Fanaroff, Fanaroff. Short- and long-term consequences of hypotension in ELBW infants. *Semin Perinatol*. 2006 Jun;30(3):151-5.
- (9) Seri, I., G. Rudas, et al. (1993). "Effects of low-dose dopamine infusion on cardiovascular and renal functions, cerebral blood flow, and plasma catecholamine levels in sick preterm neonates." *Pediatr Res* 34(6): 742-9.
- (10) Zhang, J., D. J. Penny, et al. (1999). "Mechanisms of blood pressure increase induced by dopamine in hypotensive preterm neonates." *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 81(2): F99-F104.
- (11) Conroy, S., J. McIntyre, et al. (1999). "Unlicensed and off label drug use in neonates." *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 80(2): F142-4; discussion F144-5.

- (12) Saylor, C. F., G. C. Boyce, et al. (2003). "Early predictors of school-age behavior problems and social skills in children with intraventricular hemorrhage (IVH) and/or extremely low birthweight (ELBW)." *Child Psychiatry Hum Dev* **33**(3): 175-92.
- (13) Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. [Special Article]. *Critical Care Medicine*. 2002 Jun;30(6):1365-1378.
- (14) Pallant, J 1995. *SPSS survival manual*. p 61
- (15) Koksall N, Baytan B, Bayram Y, Nacarkucuk E. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Indian Journal of Pediatrics*, 2002 Jul;67(7):561-4.
- (16) Badziewe, Z. Intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. Associated risk factors in Isfahan, Iran. *Saudi Med J*. 2007 Sep;28(9):1362-6.
- (17) Ancel PY, Marret S, Larroque B, Arnaud C, Zupan-Simunek V, Voyer M et al. Are maternal hypertension and small for gestational age risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of the EPIPAGE cohort study. *American Journal Article*. 2005 Jul;193(1):178-84
- (18) PedWeb Norsk barnelegeforening [hjemmeside på internett]. Akuttveileder/akutte prosedyrer; 1.7 Multiorgansvikt. (Oppdatert 2006) Tilgjengelig på: <http://www.legeforeningen.no/utskrift.gan?id=122229&subid=0&printer=true>
- (19) Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD000503. DOI:10.1002/14651858
- (20) Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA*. 1991 Sep;266(9):1242-5
- (21) Sparrow A, Willis F. Management of septic shock in childhood. *Emergency Medicine Australasia*. 2004;16: 125-134.
- (22) Long Scott J, "Regression models for categorical and limited dependent variables". Thousand Oaks, 1997

